专家论坛 · 结直肠癌

结直肠癌研究热点之肿瘤异质性研究进展

胡　邦，　任东林

基金项目：国家临床重点专科中山大学附属第六医院临床医学研究 1010 培育项目[编号:1010PY(2020)-28]

作者单位：510655　广州，中山大学附属第六医院肛肠外科，广东省结直肠盆底研究重点实验室
作者简介：胡　邦，医学硕士，主治医师，研究方向：结直肠癌的诊疗。E-mail：Hubang3@ mail. sysu. edu. cn
通信作者：任东林，医学博士，主任医师，教授，博士研究生导师，研究方向：肛肠良恶性疾病的诊疗。E-mail：Rendl@ mail. sysu. edu. cn

任东林，医学博士，主任医师，外科学教授，博士研究生导师，中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会第一届委员会中西医结合诊疗专委会主任委员，中国中西医结合学会大肠肛门病专业委员会前主任委员，中国经肛腔镜外科学院首届顾问团顾问，海峡两岸医药卫生交流协会消化道外科专业委员会副主任委员，世界中医联合会肛肠专业委员会副主任委员。主持或参与国家级或省级课题 10 余项，获得国家实用新型专利 5 项，获得各级科研成果 5 项。发表专业文章 100 余篇，SCI 论文 20 余篇，主编及参编专著 20 余部。第三届“国之名医”“岭南名医”入选人。2016—2018 年广东省医学领军人才和杰出青年医学人才。兼任大连大学、西南医科大学中西医结合学院 · 西南医科大学附属中医医院客座教授等。

[**摘要**]　结直肠癌(CRC)在发生和发展过程中具有高度异质性，临床上病理分期相同的患者在治疗反应和生存率方面存在显著差异，传统的肿瘤形态学分类不能完全体现结直肠肿瘤异质性，不能适应现代肿瘤治疗的需要。因此，需要依据结直肠肿瘤的异质性特征进行分子分型，指导 CRC 的精准化治疗策略。目前，临床工作中依据肿瘤 TNM 分期、肿瘤分级、微卫星状态、脉管神经束浸润等参数，制定 CRC 治疗方案和预测预后。KRAS、NRAS 和 BRAF 的突变状态也在转移性 CRC 患者中常规检测，以预测对抗表皮生长因子受体靶向治疗的反应。近年，4 种不同的 CRC 分子分型已被描述，它们具有治疗和预后的相关性。此外，炎症浸润的特征研究显示，在不同类型的结直肠肿瘤中，炎症细胞的数量和位置亦存在显著差异。总之，这些参数都有助于将患者分为不同的治疗亚组和预后亚组，并为 CRC 的个体化和精准治疗提供依据。

[**关键词**]　结直肠癌；　肿瘤异质性；　诊疗
[**中图分类号**]　R 735.3　[**文献标识码**]　A　[**文章编号**]　1674－3806(2022)07－0571－05
doi：10.3969/j. issn. 1674－3806. 2022. 07. 01

Advances in research on tumor heterogeneity: a hot topic in colorectal cancer research　*HU Bang, REN Dong-lin. Department of Anorectal Surgery, the Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Colorectal and Pelvic Floor Diseases, Guangzhou* 510655, *China*

[**Abstract**]　Colorectal cancer(CRC) is highly heterogeneous in the process of occurrence and development. Clinically, patients with the same pathological stage have significant differences in treatment response and survival rate. The traditional tumor morphological classification can not fully reflect the heterogeneity of colorectal tumors and can not meet the needs of modern tumor treatment. Therefore, it is necessary to carry out molecular typing according to the heterogeneity of colorectal tumors to guide the precise treatment strategy of CRC. At present, clinical work is based on tumor TNM stage, tumor grade, microsatellite status, vascular and neural tract infiltration and other parameters to formulate the treatment plans for CRC and predict the prognosis. The mutation states of KRAS, NRAS and BRAF are also routinely detected in patients with metastatic CRC to predict the response to anti-epidermal growth factor receptor targeted therapy. In recent years, four different molecular types of CRC have been described, which have correlation between

treatment and prognosis. In addition, the studies on the characteristics of inflammatory infiltration show that there are significant differences in the number and location of inflammatory cells in different types of colorectal tumors. In conclusion, all these parameters help to divide the patients into different treatment subgroups and prognosis subgroups, and provide a basis for the individualized and precise treatment of CRC.

[**Key words**]　Colorectal cancer(CRC);　Tumor heterogeneity;　Diagnosis and treatment

结直肠癌(colorectal cancer,CRC)是常见的恶性肿瘤之一,世界卫生组织(World Health Organization,WHO)发布的最新报告显示,全球 CRC 总体发病率、死亡率分别上升至第三位和第二位。到 2020 年,CRC 占全球新发癌症病例的 10%(190 万)和死亡病例的 9.4%(90 万)[1]。遗传因素和环境危险因素在 CRC 的发生发展中都起着重要作用,家族遗传背景主要影响个体患病风险,而环境因素,包括饮食和生活方式,影响人群的发病率。仅 10% ~20% 的 CRC 患者有阳性家族史,提示大多数 CRC 是散发性[2]。根据世界癌症研究基金(World Cancer Research Fund,WCRF)/美国癌症研究所(American Institute for Cancer Research,AICR)持续更新的项目报告,吸烟、肥胖、低体力活动、西方饮食习惯和酒精增加了 CRC 发病风险[3]。TNM 肿瘤分期系统由美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer,AJCC)和国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control,UICC)共同制定,是目前临床对患者进行分层诊治最可靠的预后参数。TNM 分期系统描述了肿瘤侵入整个肠壁的深度(T)、转移的淋巴结数量(N)和远处转移情况(M)。根据 T、N 和 M 分类将肿瘤分为 4 个不同的阶段,具有不同的预后和治疗结局。Ⅰ期 CRC 患者的 5 年生存率为 94%,Ⅱ期 CRC 患者的 5 年生存率为 82%,Ⅲ期 CRC 患者则下降至 67%,而转移性或Ⅳ期 CRC 的 5 年生存率只有 11%[4]。CRC 治疗策略高度依赖于诊断时的临床分期,手术被认为是Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ期 CRC 患者的一线治疗方法,术后Ⅲ期和合并高危险因素的Ⅱ期 CRC 患者追加辅助化疗。在Ⅳ期 CRC 患者中,可切除转移瘤 CRC 患者的治疗选择包括新辅助化疗、原发灶和转移灶切除术。如果存在广泛不可切除的转移病灶,主要行姑息性化疗或放射治疗缓解临床症状。尽管 CRC 的治疗在过去的 20 年里取得了明显进展,但是,即使在相同的 TNM 分期阶段,不同患者的生存率仍然有较大的差异。近 10 年来,研究人员认识到这些 CRC 患者预后的差异可部分用肿瘤生物学行为的差异来解释,CRC 被认为是一种高度异质性和动态性的疾病,在整个肿瘤进化过程中通过多种分子途径表现出来[5]。近年对 CRC 基因组差异表达和肿瘤异质性的认识,导致治疗方式向个性化用药的逐步转变。肿瘤异质性是近年来各类肿瘤研究的热点方向,可分为肿瘤间异质性和肿瘤内异质性。肿瘤间异质性包括患者之间相同组织学类型肿瘤的差异,更罕见的是发生在单个患者内的多原发 CRC 的差异。肿瘤内异质性可分为空间异质性和时间异质性[6]。空间异质性是指在原发肿瘤部位内的不同亚群肿瘤细胞或原发肿瘤与转移病灶之间的差异;时间异质性是指 CRC 的动态进化性,随着时间的推移,瘤内肿瘤细胞发生基因改变[7]。CRC 的异质性研究已经在不同的细胞分子水平上进行了探讨,包括基因组学、转录组学、组织病理学特征和炎症浸润的特征。本文将概述 CRC 肿瘤间和肿瘤内异质性研究进展,并进一步探讨肿瘤异质性对治疗决策的影响以及不同生物标志物的预后价值。

1　肿瘤间异质性

CRC 在组织病理、细胞分子不同水平上存在差异,导致预后和治疗反应不同,即使是具有相同 TNM 分期的 CRC 患者。这些差异需要我们进一步完善现有的分期系统,以便更好地指导 CRC 的治疗和预后预测。目前临床上常用的 CRC 诊断检查方案包括 TNM 分期、病理组织生物标志物分析和微卫星不稳定性(microsatellite instability,MSI)分析。当 CRC 患者出现远处转移时,KRAS、NRAS 和 BRAF 突变状态的确定是至关重要的,以优化治疗的选择和指导抗表皮生长因子受体的靶向治疗。

1.1　肿瘤间组织病理学异质性　WHO 根据 CRC 组织病理学表现定义了 CRC 的不同组织学亚型。如果观察癌组织中腺体的结构且没有过多的黏液产生,则肿瘤被评估为腺癌。当超过 50% 的肿瘤组织内产生黏液时,该肿瘤被评估为黏液腺癌。黏液性癌占所有 CRC 的 10% 左右,主要位于右半结肠,其 MSI-H 比例较高,且 KRAS、BRAF 和 PIK3CA 突变率较高。CRC 黏液腺癌的预后目前存在一些争议,黏液腺癌最初被认为是 CRC 预后差的组织学类型。然而,当纠正术后 TNM 分期时,没有观察到腺癌和黏液腺癌患者的生存预后存在显著差异[8]。印戒细胞癌是 CRC 少见的组织学亚型,占 CRC 比例不到 1%[9]。它的特

征是印戒细胞的增殖,细胞内有黏液湖,将细胞核推向胞浆外周。印戒细胞癌通常在年轻患者中被诊断,在多达 40% 的病例中观察到其与右半结肠和 MSI 状态相关。印戒细胞癌在早期就容易转移到肝脏、腹膜和卵巢等多个部位,而腺癌的转移大部分只转移到肝脏[10]。髓样癌是 CRC 另一种罕见的组织学亚型,每 10 万例 CRC 中仅有 5 ~8 例。髓样癌分化差,其特征是肿瘤细胞排列呈片状或巢状,上皮组织内大量淋巴细胞浸润,并罕见腺体形成。与黏液腺癌类似,髓样癌在右半结肠更为常见,并与 MSI(高达 60% 的病例)和 BRAF 突变(约 85% 的病例)密切相关[11]。髓质分化被认为是 CRC 的一个良好的预后标志物,髓样癌通常不发生壁外浸润和淋巴结转移。髓样癌中的淋巴细胞浸润促进了抗肿瘤相关炎症反应,从而防止肿瘤扩散和微转移的发生。不同的组织学亚型阐明了 CRC 组织病理学特征的异质性,对应不同的进化途径,并可预测治疗反应。虽然已经有一些研究探讨了不同组织学亚型对预后的预测价值,但很少有研究探讨其在治疗决策中的作用。此外,一些典型组织病理学特征,也有助于了解 CRC 的异质性和生物学行为。肿瘤出芽是肿瘤组织中常见的病理特征,其在 20% ~40% 的 CRC 病例中观察到。肿瘤出芽被认为是肿瘤转移的第一步,出芽细胞被认为已经通过细胞外基质迁移,侵袭淋巴脉管组织,并在淋巴结或远处形成转移性肿瘤细胞集落。同时,肿瘤出芽与低分化簇的存在密切相关,这种现象可以预测 CRC 预后不良。然而,肿瘤出芽在预测治疗反应方面的作用尚未明确[12]。

1.2 肿瘤间分子异质性

1.2.1 发病机制的异质性 CRC 的发生主要有 3 种途径[13]:染色体不稳定性(chromosome instability,CIN)导致 70% ~90% 的 CRC;CpG 岛甲基化表型(CpG island methylator phenotype,CIMP)导致 10% ~20% 的 CRC;错配修复基因突变(different mis-match repair,dMMR)。根据 Fearon 和 Vogelstein[14]在 1990 年提出的模型,大多数散发性 CRC(约占 85%)来自腺瘤癌变,它们的特征是 CIN、阴性的 CIMP、微卫星稳定性(microsatellite stable,MSS)以及 KRAS 突变和 BRAF 野生型基因。约 15% 的 CRC 起源于锯齿状腺瘤癌变,其途径以 CIMP[15]、MSI 和 BRAF 突变为特征。MSI 这类肿瘤中的一部分具有显著升高的基因突变率[高肿瘤突变负荷(tumor mutational burden,TMB)],其特征是 dMMR 并 MSI-H/L。左侧和右侧 CRC 肿瘤的不同来源导致不同的基因表达和突变谱,最终影响预后。右侧肿瘤显示出更高频率的 BRAF 突变和 MSI,并倾向于发生在具有 CRC 遗传易感性的患者中。相反,左侧肿瘤的特征是 CIN 和涉及表皮生长因子受体通路激活的基因突变。此外,与左侧肿瘤相比,右侧肿瘤的突变数量明显增加[16]。

1.2.2 MSI 状态 MSI 患者占 CRC 病例的 15%,其特征是 DNA 错配修复(mis-match repair,MMR)系统存在缺陷,导致微卫星水平上的基因组不稳定。MMR 系统的缺陷导致 DNA 修复不足,从而导致高水平的 DNA 复制错误。在散发性 CRC,MSI 肿瘤是通过 MMR 基因的高甲基化修饰,而在 Lynch 综合征患者,失活突变存在于 MMR 基因[17]。MSI 肿瘤通常位于右边结肠,伴有组织分化低,以及大量肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte,TIL)浸润和肿瘤周围 Crohn 样反应。MSI 肿瘤不太容易发生淋巴结和远处转移,是肿瘤预后良好的标志[16]。

1.2.3 分子分型 在这个精准医学的时代,传统的肿瘤形态学分类不能完全体现 CRC 异质性,不能适应现代肿瘤治疗的需要。需要依据 CRC 的异质性特征进行分子分型,指导 CRC 的精准化治疗。2015 年,CRC 亚型联盟对这些数据集进行了联合分析和聚类分析,得到了 4 个具有独特特征的共识分子亚型(consensus molecular subgroups,CMS),1 个亚组缺乏特异性分子特征[18]。CMS1,是一类以 CD8 细胞毒性免疫细胞浸润和高突变频率为特征的 CRC;CMS2,是具有上皮标志物表达和 Wnt 通路激活的 CIN 肿瘤;CMS3,是一种同时包含 MSI 和 MSS 状态、高代谢活性和 KRAS 突变的 CRC;CMS4,被称为间充质亚型,包括具有较高的间质含量和肿瘤生长的转化生长因子-β(transforming growth factor-β,TGF-β),并且 CMS4 患者的总生存率最差。然而,仍有 13% 的 CRC 病例不能被分类,导致第 5 种亚型没有明确的分子特征。这表明需要进一步对 CRC 基因组和表观基因组分析,以增加对 CRC 生物学行为的了解,并获得更好的疾病分层。

1.3 炎症异质性 越来越多的证据表明,CRC 的发生发展不仅取决于肿瘤细胞本身的基因变化,还取决于肿瘤细胞和肿瘤微环境之间复杂的相互作用。肿瘤微环境由上皮细胞、血液、淋巴管、基质细胞和免疫细胞组成,其中起到重要作用的免疫细胞既可以通过识别并杀灭肿瘤细胞抑制肿瘤生长,也可以通过过度诱导肿瘤进展控制适应性免疫反应,刺激肿瘤细胞的增殖和存活,促进血管生成和转移[19]。大量研究已经证明了 MSI 肿瘤被 TIL 高度浸润,这提示

TIL 可能是一个有益的预后因素[20]。Galon 等[21]发现,相比目前 CRC 组织病理学分期,肿瘤组织中免疫细胞的分布和密度可以更好地预测患者的预后。该研究设计了基于肿瘤中心和周围 T 淋巴细胞(特别是细胞毒性 T 细胞和记忆 T 细胞)的定量免疫评分,同时该研究结果证明免疫评分是 CRC 患者的预后相关指标。近 10 年在肿瘤免疫学研究方面的进展也使 CRC 免疫治疗取得了巨大进步。免疫检查点阻断治疗(immune checkpoint therapy)是一个热门研究方向,这类药物的作用机制是通过解除肿瘤细胞对宿主的逃逸,进而促进宿主免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。

2 肿瘤内异质性

肿瘤内异质性被描述为在一个肿瘤中存在不同的亚克隆现象,这种肿瘤内异质性与进化过程中产生了基因不同的亚克隆肿瘤细胞有关,也与肿瘤组织中完全分化的癌细胞和未成熟的癌症干细胞的共存有关。CRC 内异质性主要表现为肿瘤内组织病理学异质性和肿瘤内分子异质性。

2.1 肿瘤内组织病理学异质性　肿瘤内组织病理学异质性定义为一个肿瘤内包含 2 种或以上形态学肿瘤细胞混合生长的特征,如腺癌、黏液或髓质[22]。与 MSS 肿瘤相比,MSI 肿瘤组织病理学水平的异质性已被证明更为广泛。De Smedt 等[23]研究发现,超过 50% 的 MSI 肿瘤显示混合形态生长模式,这种混合形态的特征仅在 10% 的 MSS 肿瘤中可见。除了存在形态学生长模式外,在同一个肿瘤组织病理中还观察到炎症浸润(T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和巨噬细胞)的变化。同样,与 MSS 肿瘤相比,这些差异在 MSI 肿瘤中更为常见,并且与肿瘤的形态学生长模式高度相关。

2.2 肿瘤内分子异质性

2.2.1 原发肿瘤内分子异质性　Baisse 等[24]研究表明,在肿瘤内 15 ~ 20 个区域组织检测基因改变和杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)时,发现 67% 的晚期 CRC 存在肿瘤内分子异质性,这表明了肿瘤取样的重要性。在大多数研究中,当组织被福尔马林固定和石蜡包埋时,没有考虑到特定的组织区域图谱,因此无法分析肿瘤内特定位置之间的异质性。当考虑术前新辅助治疗时,方案制定通常是基于从肿瘤表面进行的抽样活检的状态,故有时会导致不恰当的治疗决定。因此,建议从肿瘤的不同部位至少进行 2 次活检,以避免取样错误导致没有准确地评估肿瘤内异质性[25]。Suzuki 等[26]研究发现,在不同的 CRC 患者中,使用靶向二代测序(next generation sequencing, NGS)和三代扩增子测序观察到肿瘤内异质性的差异。在对 4 例 CRC 患者的 24 例标本的分析中,通过 NGS 发现不同的肿瘤区域在 APC、KRAS 和 TP53 等驱动基因突变情况高度一致。然而,进一步通过扩增子测序方法发现在原发肿瘤周围的亚克隆水平上存在大量突变,在 MSI 肿瘤中观察到更广泛的肿瘤内分子差异。

2.2.2 原发性肿瘤与转移瘤之间的分子差异　大多数情况下,原发性结直肠肿瘤和转移瘤的基因突变图谱是一致的。Brannon 等[27]证明了 KRAS、NRAS 和 BRAF 的突变分析结果显示,在原发肿瘤和转移组织中发现的结果完全匹配。这一发现也适用于其他驱动基因,如 APC、TP53 和 PIK3CA。然而,数量远多于驱动基因的“乘客性”突变,常常在原发肿瘤和转移瘤之间产生异质性[21]。在微卫星状态方面,Galon 等[21]也观察到原发肿瘤与其转移病灶之间的 MSI 状态的高度一致性,只有在有限数量的病例中观察到 MSS 转移与 MSI 原发肿瘤。由于散发性背景下的 MSI 是 MMR 基因的表观遗传沉默的结果,因此原发性肿瘤和转移瘤的 MSI 状态的差异是非常可能的。人们普遍认为,MSI 在肿瘤的起始阶段很重要,而对肿瘤的进展并不重要。因此,MSI 已经表现在癌症进展的早期阶段,这也解释了为什么在 MSI 原发肿瘤的转移中可见 MSI 的丢失。但迄今为止,在 MSS 肿瘤的转移过程中还没有观察到 MSI 的出现[28]。

3 结语

CRC 是一种高度异质性的疾病,因此,非常需要精准的疾病分层来区别肿瘤间和肿瘤内的异质性。在病理报告中总结 MSI 状态、TNM 分期、淋巴管浸润、肿瘤出芽、肿瘤分化以及 BRAF、KRAS、NRAS 突变状态是很重要的。它们共同提供了疾病行为、疾病进展和预后的指示,并指导治疗决策。预计肿瘤免疫评分和分子分型将被添加到未来的病理报告中,进一步提供大量关于预后和对靶向、免疫治疗反应的信息。展望未来,伴随多区域和组学测序、单细胞测序以及纵向液体活检方法的广泛应用,我们在临床上对肿瘤异质性的评估将更加精确,进而促进更有效的 CRC 个性化精准治疗。

参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209 – 249.

[2] Henrikson NB, Webber EM, Goddard KA, et al. Family history and the natural history of colorectal cancer: systematic review[J]. Genet

Med, 2015,17(9):702 – 712.

[3] Xie Y, Shi L, He X, et al. Gastrointestinal cancers in China, the USA, and Europe[J]. Gastroenterol Rep(Oxf), 2021,9(2):91 – 104.

[4] Ogata D, Namikawa K, Takahashi A, et al. A review of the AJCC melanoma staging system in the TNM classification(eighth edition)[J]. Jpn J Clin Oncol, 2021,51(5):671 – 674.

[5] Cuyle PJ, Prenen H. Current and future biomarkers in the treatment of colorectal cancer[J]. Acta Clin Belg, 2017,72(2):103 – 115.

[6] Dagogo-Jack I, Shaw AT. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018,15(2):81 – 94.

[7] Zellmer VR, Zhang S. Evolving concepts of tumor heterogeneity[J]. Cell Biosci, 2014,4:69.

[8] Nagtegaal ID, Hugen N. The increasing relevance of tumour histology in determining oncological outcomes in colorectal cancer[J]. Curr Colorectal Cancer Rep, 2015,11(5):259 – 266.

[9] Nitsche U, Zimmermann A, Späth C, et al. Mucinous and signet-ring cell colorectal cancers differ from classical adenocarcinomas in tumor biology and prognosis[J]. Ann Surg, 2013,258(5):775 – 783.

[10] Hyngstrom JR, Hu CY, Xing Y, et al. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base[J]. Ann Surg Oncol, 2012,19(9):2814 – 2821.

[11] Lanza G, Gafà R, Matteuzzi M, et al. Medullary-type poorly differentiated adenocarcinoma of the large bowel: a distinct clinicopathologic entity characterized by microsatellite instability and improved survival[J]. J Clin Oncol, 1999,17(8):2429 – 2438.

[12] Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference(ITBCC) 2016[J]. Mod Pathol, 2017,30(9):1299 – 1311.

[13] Dekker E,Tanis PJ,Vleugels JLA,et al. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2019,394(10207):1467 – 1480.

[14] Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis[J]. Cell, 1990,61(5):759 – 767.

[15] 何纯刚,黄沁园,钟世彪,等. 应用全基因组甲基化芯片筛选结直肠腺瘤基因启动子区甲基化标志物[J]. 中国临床新医学, 2022,15(1):41 – 45.

[16] Sagaert X, Vanstapel A, Verbeek S. Tumor heterogeneity in colorectal cancer: what do we know so far? [J]. Pathobiology, 2018,85(1 – 2):72 – 84.

[17] Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer—the stable evidence[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2010,7(3):153 – 162.

[18] Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer[J]. Nat Med, 2015,21(11):1350 – 1356.

[19] Roelands J, Kuppen PJK, Vermeulen L, et al. Immunogenomic classification of colorectal cancer and therapeutic implications[J]. Int J Mol Sci, 2017,18(10):2229.

[20] Deschoolmeester V, Baay M, Van Marck E, et al. Tumor infiltrating lymphocytes: an intriguing player in the survival of colorectal cancer patients[J]. BMC Immunol, 2010,11:19.

[21] Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome[J]. Science, 2006,313(5795):1960 – 1964.

[22] Mlecnik B, Bindea G, Kirilovsky A, et al. The tumor microenvironment and immunoscore are critical determinants of dissemination to distant metastasis[J]. Sci Transl Med, 2016,8(327):327ra26.

[23] De Smedt L, Lemahieu J, Palmans S, et al. Microsatellite instable vs stable colon carcinomas: analysis of tumour heterogeneity, inflammation and angiogenesis[J]. Br J Cancer, 2015,113(3):500 – 509.

[24] Baisse B, Bouzourene H, Saraga EP, et al. Intratumor genetic heterogeneity in advanced human colorectal adenocarcinoma[J]. Int J Cancer, 2001,93(3):346 – 352.

[25] Jones HG, Jenkins G, Williams N, et al. Genetic and epigenetic intratumour heterogeneity in colorectal cancer[J]. World J Surg, 2017,41(5):1375 – 1383.

[26] Suzuki Y, Ng SB, Chua C, et al. Multiregion ultra-deep sequencing reveals early intermixing and variable levels of intratumoral heterogeneity in colorectal cancer[J]. Mol Oncol,2017,11(2):124 – 139.

[27] Brannon AR, Vakiani E, Sylvester BE, et al. Comparative sequencing analysis reveals high genomic concordance between matched primary and metastatic colorectal cancer lesions[J]. Genome Biol, 2014,15(8):454.

[28] Yim KL. Microsatellite instability in metastatic colorectal cancer: a review of pathology, response to chemotherapy and clinical outcome[J]. Med Oncol, 2012,29(3):1796 – 1801.

[收稿日期 2022 – 07 – 03][本文编辑 吕文娟 余 军]

本文引用格式

胡 邦,任东林. 结直肠癌研究热点之肿瘤异质性研究进展[J]. 中国临床新医学,2022,15(7):571 – 575.